

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
13 de Mayo de 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/039828 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07J 73/00,
A61K 31/58

Tecnológico de Boecillo, Parcelas 2 y 3, 47151 Boecillo,
Valladolid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2003/000556

(74) Mandatario: ZUAZO ARALUZE, Alexander;
Raimundo Fernández Villaverde, 45, 1-A, E- 28003
Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
29 de Octubre de 2003 (29.10.2003)

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación:
español

(26) Idioma de publicación:
español

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIP (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200202512 . 31 de Octubre de 2002 (31.10.2002) ES

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):
RAGACTIVES, S.L. [ES/ES]; Parque Tecnológico de
Boecillo, Parcelas 2 y 3, E-47151 Boecillo (ES).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): SILVA
GUISASOLA, Luis, Octavio [ES/ES]; Parque Tech-
nológico de Boecillo, parcelas 2 y 3, E-47151 Boecillo
(ES). LADERAS MUÑOZ, Mario [ES/ES]; Parque
Tecnológico de Boecillo, parcelas 2 y 3, E-47151 Boe-
cillo (ES). MARTIN JUAREZ, Jorge [ES/ES]; Parque

(54) Title: METHOD OF OBTAINING POLYMORPHIC FORM I OF FINASTERIDE

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LA FORMA POLIMORFICA I DE FINASTERIDA

(57) Abstract: The invention relates to a method of obtaining polymorphic Form I of finasteride. The inventive method comprises the following steps: (i) finasteride is dissolved in a substantially-anhydrous organic solvent, which is selected from n-butyl acetate, isobutyl acetate, sec-butyl acetate, tert-butyl acetate, alkyl acetate C5 and mixtures thereof, at a temperature which is equal to or less than the boiling point of the aforementioned organic solvent; (ii) the dissolution of finasteride is cooled slowly to a cooling temperature which is determined according to the selected solvent; (iii) the resulting suspension is maintained at the cooling temperature for a period of, or less than, 16 hours; and (iv) the solid phase containing crystals of Form I of finasteride is recovered, for example, by means of filtration and the solvent is removed, for example, by drying said crystals. The method can be used to obtain Form I of finasteride in the unique, pure form.

(57) Resumen: El procedimiento comprende ((i) disolver finasterida en un disolvente orgánico sustancialmente anhídrido, seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C5, y sus mezclas, a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición de dicho disolvente orgánico; (ii) enfriar lentamente dicha disolución de finasterida hasta una temperatura de enfriamiento determinada en función del disolvente elegido; (iii) mantener la suspensión resultante a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo igual o inferior a 16 horas; y (iv) recuperar la fase sólida que contiene los cristales de la Forma I de finasterida, por ejemplo, mediante filtración, y retirar del disolvente, por ejemplo, mediante secado de dichos cristales. El procedimiento permite obtener de forma única y pura la Forma I de finasterida.

WO 2004/039828 A1

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LA FORMA POLIMÓRFICA I DE FINASTERIDA

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de la forma polimórfica pura de finasterida denominada Forma I.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La finasterida [(5 α ,17 β)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-aza-androst-1-eno-17-carboxamida] es un inhibidor de la 5- α -reductasa, enzima que reduce la testosterona a dihidrotestosterona (DHT) que es el mediador principal de la actividad androgénica en algunos órganos. La finasterida puede evitar o reducir los síntomas de la estimulación 15 hiperandrogénica y se utiliza como principio activo en múltiples aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y de la alopecia androgénica.

Se conocen varios procedimientos para la obtención de finasterida [véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas US 4.377.584, US 4.760.071, US 5.084.574, US 20 5.116.983 o la solicitud de patente WO 01/02422].

La finasterida puede existir en varias formas polimórficas distintas [véanse, por ejemplo, la patente europea EP 0 599 376 B1, la solicitud de patente WO 02/20553 A1 o la publicación científica Journal of Molecular Structure, 474, (1999), 157-166], entre las que se encuentran las denominadas Forma I y Forma II, las cuales difieren entre sí 25 en su estructura cristalina. Las diferentes estructuras cristalinas que puede presentar un compuesto conducen a una variación en sus parámetros físico-químicos, tales como por ejemplo, estabilidad, velocidad de disolución, solubilidad, punto de fusión, etc. Esta variación en las propiedades del compuesto se traduce en una diferente biodisponibilidad del mismo, especialmente en aquellos casos en los que el principio activo se suministra de forma sólida.

Desde el punto de vista farmacéutico es muy importante disponer de formas cristalinas únicas y puras para la elaboración de formas farmacéuticas puras que cumplan las especificaciones requeridas de producto farmacéutico puro. La obtención de formas cristalinas únicas soluciona los problemas de falta de reproducibilidad y de

biodisponibilidad diferente que presentan las formas farmacéuticas cuando se utilizan mezclas de polimorfos. Las diferentes formas polimórficas pueden obtenerse controlando las condiciones de cristalización.

En el caso particular de la finasterida, la forma polimórfica comercializada es la Forma I, que constituye el principio activo de la especialidad farmacéutica denominada Proscar®.

En las patentes US 5.652.365 y EP 0 599 376 B1 se describe la preparación de las formas polimórficas Forma I y Forma II de finasterida. En particular, EP 0 599 376 B1 reivindica un procedimiento para la obtención de la Forma I de finasterida que comprende la cristalización de dicha Forma I a partir de acetato de etilo con un contenido en agua de hasta 3,5 mg/mL o bien a partir de acetato de isopropilo con un contenido en agua de hasta 1,6 mg/mL a temperatura ambiente.

La patente GB 2.338.234 describe un procedimiento para la preparación de la Forma I de finasterida que comprende formar inicialmente un complejo substancialmente insoluble formado por finasterida y una sal de un metal del Grupo I o Grupo II de la tabla periódica de elementos, tal como el bromuro de litio, en presencia de un disolvente hidroxílico, seguido de disociación del complejo por disolución con agua acidificada y recuperación de la Forma I cristalina de finasterida.

20 COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Es, por tanto, objeto de la presente invención, proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de finasterida en su forma farmacéuticamente deseable, es decir, en su forma polimórfica I (Forma I).

El procedimiento de obtención de la Forma I de finasterida proporcionado por la presente invención se basa en que los inventores han observado que disolviendo finasterida, en caliente, en un disolvente orgánico sustancialmente anhidro, seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅, y sus mezclas, a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición de dicho disolvente orgánico, enfriando lentamente dicha disolución hasta una temperatura determinada en función del disolvente elegido y manteniendo la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo determinado, se obtienen cristales de dicha Forma I de finasterida que pueden ser recuperados fácilmente de las aguas madres de cristalización.

El procedimiento proporcionado por esta invención permite obtener de forma única y pura la Forma I de finasterida sin aparecer señales cuantificables de Forma II y con un rendimiento elevado.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona un procedimiento para la obtención de la forma polimórfica de finasterida denominada Forma I que comprende las siguiente etapas:

a) disolver finasterida en un disolvente orgánico, sustancialmente anhidro, 10 seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅, y sus mezclas, a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición de dicho disolvente orgánico;

b) enfriar la disolución de finasterida obtenida en la etapa a) hasta:

15 (i) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menor de 2°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo; o hasta

20 (ii) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menos de 2°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de alquilo C₅; y

25 c) mantener la suspensión resultante de la etapa b) a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo igual o inferior a 16 horas, opcionalmente con agitación, y

30 d) recuperar la fase sólida resultante que contiene la Forma I de finasterida, y retirar el disolvente.

De acuerdo con la presente invención, la finasterida, que puede obtenerse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos [véanse los Antecedentes de la Invención], se disuelve en un disolvente orgánico seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de

iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅, y sus mezclas. El término "alquilo C₅", tal como se utiliza en esta descripción, se refiere a un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 5 átomos de carbono, por ejemplo, isoamilo.

5 Dicho disolvente orgánico es sustancialmente anhidro, es decir, su contenido en agua es igual o inferior a 0,08% (p/p). Preferentemente, dicho disolvente carece completamente de agua o tiene un contenido en agua mínimo ya que la presencia de agua favorece la formación de la forma polimórfica de finasterida conocida como Forma II.

10 La disolución de finasterida en el disolvente seleccionado se favorece calentando la finasterida en dicho disolvente hasta el punto de ebullición del disolvente, generalmente, entre 80°C y 140°C. En una realización particular, cuando el disolvente elegido es el acetato de n-butilo o el acetato de iso-butilo, la disolución de finasterida en dicho disolvente se favorece calentando la mezcla a una temperatura comprendida entre 100°C y 120°C. En otra realización particular, cuando el disolvente elegido es el acetato de tert-butilo, dicha disolución se favorece calentando la mezcla a una 15 temperatura comprendida entre 90°C y 100°C. En otra realización particular, cuando el disolvente elegido es el acetato de isoamilo, la disolución de finasterida en dicho disolvente se favorece calentando la mezcla a una temperatura comprendida entre 125°C y 140°C.

20 Dependiendo del disolvente elegido, la disolución de finasterida caliente se enfriá lentamente hasta:

- (i) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menos de 2°C/min, preferentemente entre 0,2°C/min y 1,3°C/min, más preferentemente entre 0,3°C/min y 25 0,5°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo; o hasta
- (ii) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menos de 2°C/min, 30 preferentemente entre 0,2°C/min y 1,3°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de alquilo C₅.

A dichas temperaturas de enfriamiento, en las condiciones señaladas, se produce la formación de cristales de la Forma I de finasterida. Esta etapa de enfriamiento de la

disolución de finasterida se puede realizar, opcionalmente, con agitación, por ejemplo, entre 30 rpm y 800 rpm, preferentemente con una velocidad de agitación comprendida entre 60 rpm y 300 rpm. La suspensión de finasterida resultante se mantiene a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo igual o 5 inferior a 16 horas, preferentemente entre 1 y 6 horas.

En una realización particular, usando como disolvente acetato de n-butilo o acetato de iso-butilo, el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente, a una temperatura comprendida entre 100°C y 120°C, se realiza con agitación, a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura 10 de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.

En otra realización particular, usando como disolvente acetato de tert-butilo, el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente, a una temperatura comprendida entre 90°C y 100°C, se realiza con agitación, a una velocidad de enfriamiento 15 comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 16 horas.

En otra realización particular, usando como disolvente acetato de isoamilo, el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente, a una temperatura comprendida 20 entre 120°C y 140°C, se realiza con agitación, a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, y se mantiene la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.

Los cristales de Forma I de finasterida formados se pueden recuperar de las aguas madres 25 de cristalización por cualquier método convencional, por ejemplo, mediante cualquier técnica de separación sólido/líquido. En una realización particular, los cristales de las Forma I de finasterida formados se separan de las aguas madres de cristalización por filtración. La recuperación de los cristales de Forma I de finasterida se realiza, en general, a la temperatura a la que la disolución de finasterida haya sido enfriada.

30 La Forma I de finasterida así obtenida, si se desea, puede ser sometida a un proceso de secado con el fin de retirar el disolvente. Dicho secado puede realizarse utilizando cualquier método y equipo convencional combinando temperatura y tiempo de secado. En una realización particular, la Forma I de finasterida obtenida según el procedimiento

proporcionado por esta invención se somete a un proceso de secado a vacío a una temperatura de 60°C.

Si se desea, el procedimiento proporcionado por esta invención incluye una etapa de concentración de la disolución de finasterida antes de proceder a la recuperación de los cristales de Forma I de finasterida. La concentración de dicha disolución de finasterida puede realizarse por cualquier método convencional. En una realización particular, la concentración de la disolución de finasterida se realiza en caliente, a vacío, antes de proceder a su enfriamiento.

La Forma I de finasterida obtenida según el procedimiento proporcionado por la presente invención se puede identificar y caracterizar por calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis de difracción de rayos X (DRX) y espectroscopía de infrarrojos (IR).

Los datos obtenidos y descritos en el Ejemplo 1.3 permiten identificar de manera inequívoca la forma cristalina obtenida de finasterida como Forma I pura al compararlos con los descritos en la patente europea EP 0 599 376 B1.

Según la información facilitada en dicha patente europea EP 0 599 376 B1, las características de la Forma I de finasterida son las siguientes:

una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC), realizado en cápsula cerrada y con una velocidad de calentamiento de 20°C/min, que muestra un pico con una pequeña endotermia sobre 232°C, extrapolado a línea base de 223°C con un calor asociado de 11 J/g, y una endotermia principal de fusión de 261°C, extrapolado a línea base de 258°C con un calor asociado de 89 J/g;

el difractograma de rayos X en polvo (DRX) muestra señales con unidades de espaciado basal de 6,44, 5,69, 5,36, 4,89, 4,55, 4,31, 3,85, 3,59 y 3,14;

el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR), realizado en pastilla de KBr, muestra unas bandas características a 3431, 3237, 1692, 1666, 1602 y 688 cm^{-1} ; y

las solubilidades en agua y ciclohexano a 25°C son respectivamente 0,05±0,02 y 0,27±0,05 mg/g.

Por otra parte, las características de la Forma II de finasterida son las siguientes:

una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC), realizado en cápsula cerrada y con una velocidad de calentamiento de 20°C/min, que muestra una única endotermia de fusión de 261°C, extrapolado a línea base de 258°C con un calor asociado de 89 J/g;

5 el difractograma de rayos X en polvo (DRX) muestra señales con unidades de espaciado basal de 14,09, 10,36, 7,92, 7,18, 6,40, 5,93, 5,66, 5,31, 4,68, 3,90, 3,60 y 3,25;

el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR), realizado en pastillas de KBr, muestra unas bandas características a 3441, 3215, 1678, 1654, 1597, 1476 y 752 10 cm^{-1} ; y

las solubilidades en agua y ciclohexano a 25°C son respectivamente $0,16 \pm 0,02$ y $0,42 \pm 0,05$ mg/g.

15 El procedimiento proporcionado por esta invención es sencillo, reproducible y permite obtener de forma única y pura la Forma I de finasterida. A diferencia de otros procedimientos conocidos de obtención de Forma I de finasterida, permite obtener elevados rendimiento de la Forma I de finasterida, de forma única y pura, lo que constituye una ventaja importante a nivel industrial.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos de la misma. En dichos ejemplos se pone de manifiesto la importancia de controlar el disolvente, la temperatura de enfriamiento y la velocidad de enfriamiento de la disolución de finasterida.

25 Los Ejemplos 1-9 ilustran la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de n-butilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura comprendida entre 25°C y 45°C. Por el contrario, los Ejemplos 10 y 11 ponen de manifiesto que cuando el disolvente elegido es acetato de n-butilo y el enfriamiento de la disolución de finasterida se realiza lentamente hasta una temperatura de 0°C (Ejemplo 10) o bien rápidamente hasta una temperatura de 25°C 30 (Ejemplo 11) se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

El Ejemplo 12 ilustra la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de iso-butilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura de 25°C. Sin embargo, cuando una disolución de finasterida en acetato

de iso-butilo se enfriá lentamente hasta una temperatura de 0°C (Ejemplo 19) se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

El Ejemplo 13 ilustra la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de isoamilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura de 0°C.

El Ejemplo 14 ilustra la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de tert-butilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura de 25°C. Sin embargo, cuando la disolución de finasterida en acetato de tert-butilo se enfriá lentamente hasta una temperatura de 0°C (Ejemplo 16) se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

El Ejemplo 15 pone de manifiesto que el empleo de acetato de metilo como disolvente y el enfriamiento lento de la disolución de finasterida hasta una temperatura de 25°C no permite obtener Forma I de finasterida.

Los Ejemplos 17 y 18 ponen de manifiesto que disolviendo finasterida en acetato de n-propilo y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta temperaturas de 0°C o 25°C se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

EJEMPLO 1

Obtención de la Forma I de finasterida

20

1.1 Obtención de finasterida

Se prepara finasterida cruda disolviendo 20,0 g (5 α ,17 β)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-aza-androst-2-bromo-17-carboxamida en 60 mL dimetilsulfóxido (DMSO), y se añade una disolución de tert-butóxido potásico en DMSO (30,3 g de tert-butóxido en 132 mL de DMSO) a temperatura ambiente (25°C) con agitación hasta agotamiento del producto de partida. Una vez completada la reacción, se neutraliza con ácido acético y se precipita sobre agua a 0-5°C. Se filtra el precipitado obtenido, se lava la torta con agua fría a 0-5°C y se seca en estufa de aire a 50-55°C.

30

1.2 Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta

una temperatura de 35°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 3 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 76% en peso.

5

1.3 Caracterización de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida previamente obtenida fue caracterizada por DSC, DRX, IR y análisis térmico.

El registro de la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo en cápsula cerrada, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, y puso de manifiesto la existencia de una pequeña endotermia sobre 236°C aproximadamente, extrapolado a línea base de 222°C con un calor asociado de 12 J/g aproximadamente y una endotermia principal de fusión a una temperatura de 253,2°C aproximadamente, con un calor asociado de 71 J/g aproximadamente.

15 El difractograma de rayos X en polvo (DRX) muestra picos característicos con unidades de espaciado basal a 6,39, 5,64, 5,28, 5,13, 4,81, 4,47, 4,30, 3,83, 3,57 y 3,12.

El espectro de infrarrojos (IR) muestra unas bandas características a 3426, 3240, 1687, 1666, 1599, 1504, 814 y 688 cm^{-1} .

Mediante análisis térmico se observa que la descomposición del producto tiene dos etapas diferentes: la primera entre 250°C y 400°C con la pérdida total de peso y la segunda a partir de 400°C en la que ocurre la combustión del producto.

20 El análisis térmico diferencial pone de manifiesto un débil efecto exotérmico de 240°C aproximadamente y un débil efecto endotérmico de aproximadamente 325°C, un fuerte efecto endotérmico de aproximadamente 385°C y, repentinamente, un fuerte efecto exotérmico que corresponde a la combustión del producto.

25 Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la forma cristalina de finasterida obtenida es inequívocamente Forma I pura.

EJEMPLO 2

Obtención de la Forma I de finasterida

30 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,3%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta temperatura

10

ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas a dicha temperatura. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 75% en peso. El producto 5 presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

EJEMPLO 3

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 10 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,42°C/min, hasta 30°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante 15 filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 73% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

EJEMPLO 4

Obtención de la Forma I de finasterida

20 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,38°C/min, hasta 45°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante 25 filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 63% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

EJEMPLO 5

Obtención de la Forma I de finasterida

30 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 180 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,46°C/min, hasta

la temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 74% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

5

EJEMPLO 6

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 140 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 81% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

10

15

EJEMPLO 7

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se concentró a vacío y se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 79% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

20

25

30

EJEMPLO 8

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 140 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,03%), a

115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,42°C/min, hasta 35°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1 hora. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 73% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

EJEMPLO 9

Obtención de la Forma I de finasterida

10 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,25°C/min, hasta 45°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 70% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

EJEMPLO 10

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

20 Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,57°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 77% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.

EJEMPLO 11

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

30 Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar rápidamente, con una velocidad de

13

enfriamiento de 2°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 77% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.

EJEMPLO 12

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de iso-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,02%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C); y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 3 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 77% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

EJEMPLO 13

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de isoamilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua inferior a 0,01%), a 130°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,70°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1 hora. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 80% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

30

EJEMPLO 14

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 570 mL de acetato de tert-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,04%), a

14

95°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,40°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 16 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, 5 se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 72% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

EJEMPLO 15

Cristalización en acetato de metilo

Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 100 mL de acetato de metilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua menor del 0,01%), a 70°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se concentró a vacío, se dejó enfriar lentamente hasta 15 temperatura ambiente (25°C) y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 23% en peso. El producto no presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de Forma I de finasterida.

20

EJEMPLO 16

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 570 mL de acetato de tert-butilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,04%), a 95°C, hasta su disolución completa. La 25 disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,47°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1 hora. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 71% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de 30 formas cristalinas.

EJEMPLO 17

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 220 mL de acetato de n-propilo sustancialmente anhídrico (porcentaje de agua 0,07%), a 95°C, hasta su disolución completa. La 35

15

disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,37°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 54% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.

EJEMPLO 18

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

10 Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 220 mL de acetato de n-propilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,07%), a 95°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,50°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 65% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.

EJEMPLO 19

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

20 Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de iso-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,02%), a 110°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,55°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 67% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de la forma polimórfica de finasterida denominada Forma I que comprende las siguiente etapas:

5

a) disolver finasterida en un disolvente orgánico, sustancialmente anhidro, seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅, y sus mezclas, a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición de dicho disolvente orgánico;

10

b) enfriar la disolución de finasterida obtenida en la etapa a) hasta:

(i) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menos de 2°C/min, 15 cuando dicho disolvente orgánico es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo; o hasta

(ii) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menos de 2°C/min, 20 cuando dicho disolvente orgánico es acetato de alquilo C₅; y

c) mantener la suspensión resultante de la etapa b) a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo igual o inferior a 16 horas, opcionalmente con agitación, y

25

d) recuperar la fase sólida resultante que contiene la Forma I de finasterida, y retirar el disolvente.

30

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente orgánico tiene un contenido en agua igual o inferior a 0,08% (p/p).

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en caliente a una temperatura comprendida entre 80°C y 140°C.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la velocidad de enfriamiento de la disolución de finasterida está comprendida entre 0,2°C/min y 1,3°C/min.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo, y la velocidad de enfriamiento de la disolución de finasterida está comprendida entre 0,3°C/min y 0,5°C/min.
10. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente obtenida en la etapa a) se realiza con agitación.
15. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la suspensión de finasterida obtenida en la etapa b) se mantiene a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 6 horas.
20. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en un disolvente seleccionado entre acetato de n-butilo y acetato de iso-butilo, a una temperatura comprendida entre 100°C y 120°C, dicha disolución se deja enfriar con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.
25. 9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en acetato de tert-butilo a una temperatura comprendida entre 90°C y 100°C, dicha disolución se deja enfriar con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 16 horas.
30. 10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en acetato de isoamilo a una temperatura comprendida entre 120°C y 140°C, dicha disolución se deja enfriar con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida

entre 0°C y 45°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la fase sólida que contiene los cristales de Forma I de finasterida se recupera por filtración.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cristales de la Forma I de finasterida recuperados se someten a un proceso de secado.
- 10 13. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende, además, una etapa de concentración de la disolución de finasterida obtenida en la etapa a) antes de recuperar la fase sólida que contiene los cristales de la Forma I de finasterida.
- 15 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la etapa de concentración de la disolución de finasterida se realiza en caliente, a vacío, antes de proceder a su enfriamiento.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2003/000556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07J 73/00, A61K 31/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07J, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, PAJ, REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS, NPL, BIOSIS, XPESP, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5652365 A (McCAULEY, J.A.& VARSOLONA, R.J.) 29.07.1997, examples 2 and 3	1-14
A	KOZIOL, A.E. et al. Structural characterization of polymorphs and molecular complexes of finasteride. Journal of Molecular Structure, 1999, Vol. 474,	1-14
A	WO 2002/020553 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.) 14.03.2002, the whole document	1-14

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "B" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 January 2004 (23.01.2004)

Date of mailing of the international search report

20 February 2004 (20.02.2004)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

U.S.P.T.O

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2003/000556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5652365 A	29.07.1997	IL 125769 A EP 0599376 A2 WO 1994/011387 A2 AU 5078793 A CA 2103107 A 1 ES 2052476T T1 JP 6199889 A ZA 9308620 A HU 66973 A1 WO 1994/011387 A3 AU 658774 B EP 0599376 A3 NO 9501986 A FI 9502422 A TW 257766 A SK 9500659 A3 JP 7110875 B2 US 5468860 A CZ 501268 A3 CN 090583 A JP 235294 A EP 599376 B1 JP 742409 B2 DE 69317856 E ES 2052476 T3 NO 9900468 A US 5886184 A HU 216195 B NO 9902580 A NO 305912 B1 RU 2120445 C1 RO 115164 B1 RO 115165 B1 NO 307609 B1 NO 307888 B1 IL 107574 A CZ 287842 B6 FI 200100289 A FI 200100290 A FI 107450B B SK 281765 B6 MX 197777 B PH 31120 A	12.03.2003 01.06.1994 26.05.1994 16.06.1994 20.05.1994 16.07.1994 19.07.1994 28.09.1994 30.01.1995 29.09.1994 27.04.1995 28.09.1994 19.05.1995 18.05.1995 21.09.1995 11.10.1995 29.11.1995 21.11.1995 13.12.1995 10.08.1994 09.09.1997 08.04.1998 22.04.1998 14.05.1998 16.06.1998 19.05.1995 23.03.1999 28.05.1999 19.05.1995 16.08.1999 20.10.1998 30.11.1999 02.05.2000 13.06.2000 16.07.2000 14.02.2001 15.02.2001 15.02.2001 15.08.2001 10.07.2001 28.07.2000 23.02.1998
WO 2002/020553	14.03.2002	AU 200169911 A KR 2003029947 A NO 200301045 A EP 1322633 A1 BR 200113732 A	22.03.2002 16.04.2003 29.04.2003 02.07.2003 29.07.2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 2003/000556

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07J 73/00, A61K 31/58

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷ C07J, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, PAJ, REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS, NPL, BIOSIS, XPESP, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	US 5652365 A (McCAULEY, J.A.& VARSOLONA, R.J.) 29.07.1997, ejemplos 2 y 3.	1-14
A	KOZIOL, A.E. et al. Structural characterization of polymorphs and molecular complexes of finasteride. Journal of Molecular Structure, 1999, Vol. 474,	1-14
A	WO 2002/020553 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.) 14.03.2002, todo el documento.	1-14

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	
"A"	documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.
"E"	solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
"L"	documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).
"O"	documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.
"P"	documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
"T"	documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
23 Enero 2004 (23.01.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
20 FEB 2004 20.02.04

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado
G. Esteban García
Nº de teléfono + 34 91 3493048

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2003/000556

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5652365 A	29.07.1997	IL 125769 A EP 0599376 A2 WO 1994/011387 A2 AU 5078793 A CA 2103107 A 1 ES 2052476T T1 JP 6199889 A ZA 9308620 A HU 66973 A1 WO 1994/011387 A3 AU 658774 B EP 0599376 A3 NO 9501986 A FI 9502422 A TW 257766 A SK 9500659 A3 JP 7110875 B2 US 5468860 A CZ 501268 A3 CN 090583 A JP 235294 A EP 599376 B1 JP 742409 B2 DE 69317856 E ES 2052476 T3 NO 9900468 A US 5886184 A HU 216195 B NO 9902580 A NO 305912 B1 RU 2120445 C1 RO 115164 B1 RO 115165 B1 NO 307609 B1 NO 307888 B1 IL 107574 A CZ 287842 B6 FI 200100289 A FI 200100290 A FI 107450B B SK 281765 B6 MX 197777 B PH 31120 A	12.03.2003 01.06.1994 26.05.1994 16.06.1994 20.05.1994 16.07.1994 19.07.1994 28.09.1994 30.01.1995 29.09.1994 27.04.1995 28.09.1994 19.05.1995 18.05.1995 21.09.1995 11.10.1995 29.11.1995 21.11.1995 13.12.1995 10.08.1994 09.09.1997 08.04.1998 22.04.1998 14.05.1998 16.06.1998 19.05.1995 23.03.1999 28.05.1999 19.05.1995 16.08.1999 20.10.1998 30.11.1999 30.11.1999 02.05.2000 13.06.2000 16.07.2000 14.02.2001 15.02.2001 15.02.2001 15.08.2001 10.07.2001 28.07.2000 23.02.1998
WO 2002/020553	14.03.2002	AU 200169911 A KR 2003029947 A NO 200301045 A EP 1322633 A1 BR 200113732 A	22.03.2002 16.04.2003 29.04.2003 02.07.2003 29.07.2003